



TITLE:

膀胱癌の抗癌剤感受性試験 -- ノードマウス実験系による--

AUTHOR(S):

山内, 民男; 岡田, 謙一郎; 吉田, 修; 河合, 恒雄

CITATION:

山内, 民男 ...[et al]. 膀胱癌の抗癌剤感受性試験 -- ノードマウス実験系による-- 泌尿器科紀要 1986, 32(12): 1949-1958

ISSUE DATE:

1986-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118978>

RIGHT:

膀胱癌の抗癌剤感受性試験

—ヌードマウス実験系による—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

山 内 民 男*

岡 田 謙 一 郎

吉 田 修

癌研究会附属病院泌尿器科（部長：河合恒雄）

河 合 恒 雄

CHEMOSENSITIVITY TEST FOR BLADDER CANCER
IN NUDE MICE EXPERIMENTAL SYSTEM

Tamio YAMAUCHI, Kenichirou OKADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida)*

Tuneo KAWAI

*From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital**(Chief: Dr. T. Kawai)*

The *in vivo* chemosensitivity test for bladder cancer, using the human bladder cancer xenografts (BT-8 and BT-11 strains) in nude mice (BALB/c) and the BBN-BT-1 bladder cancer strain in BALB/c hetero-mouse which was induced by peroral long-period administration of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine and transplantable into the subcutin of mouse, were examined especially in respect to the difference of chemosensitivity between young and old straining and the prospective propriety for clinical application. The subrenal capsule assay (SRC), was also compared with subcutaneous transplantation.

Cis-diamminedichloroplatinum (II) and 5-FU were effective for all three strains and adriamycin and cyclophosphamide were effective for the BT-8 and BT-11 strains. Bleomycin, peplomycin and vinka alkaloids were more effective for the BT-11 strain than the BT-8 strain.

The chemosensitivity of several anti-cancer drugs for the young BT-8 and BT-11 strains was almost equal to that of the old.

A 68-year-old male with bladder cancer metastasized to lung and lymph nodes, whose primary tumor was transplanted to mice and established as the BT-11 strain in 1980, was treated with the VPM-CisCF combination chemotherapy which was evaluated as an effective therapy for this strain experimentally, and responded well to this therapy. As in this case, the results of nude mice experiments are valuable in clinical application.

The chemosensitivity test *in vivo* for individual primary tumors should be done by SRC, and in SRC nude mice should be used instead of conventional mice until immunoreactive rejection

* 現：癌研究会附属病院泌尿器科

can be prevented.

Key words: Chemosensitivity test, Bladder cancer, Nude mice, Subrenal capsule assay

緒 言

われわれは、抗腫瘍剤の臨床応用に先だって、ヌードマウス実験系を用いて実験を行ない、その結果に基づいて臨床応用を行ってきた。

今回は、BT-8 移行上皮癌株、BT-11 扁平上皮癌株に加えて、新たに確立した N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN と略) 投与により BALB/c 系ヘテロマウスに自然発生させた膀胱癌を同系ヘテロマウスの背部皮下に移植可能とした BBN-BT-1 株を用いた感受性試験を行ない、得られた結果につき検討を加えた。ことに、この3株を使用時のスクリーニングテストが臨床応用への参考となり得るか、これまでの各種抗腫瘍剤の臨床応用報告¹⁻⁷⁾を参考に検討した。

また、株化されたヒト癌でのヌードマウス実験系による感受性試験の問題点、ことに、継代を経るにつれて感受性に变化を生じるので長期継代株での感受性試験は行なうべきでないとする⁴⁻⁶⁾点について、若い世代株と長期継代を経た古い世代株での感受性試験を行ない、比較検討した。

1978年 Bogdenら⁴⁾はヌードマウス実験系における移植法の改良として腎被膜下移植法を試み、これはさらに conventional mouse への腎被膜下移植法へと発展し、primary tumor に対する *in vivo* 感受性試験が可能となった⁶⁾。この点についても、ヌードマウス実験を長く行ってきた立場から、今後の展望について述べる。

実験材料および方法

1) 継代移植ヒト膀胱癌および BBN-BT-1 株膀胱癌
使用したヒト膀胱癌は BT-8 株 (79歳男性の原発巣から採取し、1978年5月初代継代移植した膀胱移行上皮癌悪性度 III の組織像を示す) で、若い世代株として10~12世代を、継代を経た古い世代株として104~108世代を用いて感受性試験を行なった。

BT-11 株 (68歳男性の原発巣から採取し、1980年9月に初代継代移植した膀胱扁平上皮癌の組織像を示す) では、若い世代株として5~6世代を、古い世代株として72~75世代を使用して感受性試験を行なった。

BBN-BT-1 株膀胱癌は BALB/c 系ヘテロマウスに0.05% BBN 加飲料水を約半年間投与して膀胱に発

癌させたものを、背部皮下移植可能としたマウスの膀胱癌で、その組織像は増殖にともなう嚢腫様変化をきたす移行上皮癌で、特異な像を呈する (Fig. 1)。使用した世代は33~35世代である。

2) 薬剤投与量およびスケジュール

a. BT-8 および BT-11 株での若い世代における実験では、vincristine (VCR) (シオノギ製薬株式会社提供) 0.06 mg/kg, peplomycin (PEP) (日本化薬株式会社提供) 0.9 mg/kg, methotrexate (MTX) (武田薬品工業株式会社提供) 0.6 mg/kg, cytosine arabinoside (Ara-C) (日本新薬株式会社提供) 3 mg/kg, 5-fluorouracil (5-FU) (協和発酵株式会社提供) 30 mg/kg, cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) (日本化薬株式会社提供) 2.5 mg/kg, adriamycin (ADM) (協和発酵株式会社提供) 3 mg/kg, cyclophosphamide (CPM) (シオノギ製薬株式会社提供) 10 mg/kg を連日腹腔内投与した。CPM は10日間投与とし、他はすべて6日間投与した。

また、古い株での実験および BBN-BT-1 株での実験は、Ara-C は溶解濃度の問題で 1/100 LD₅₀ 量を投与し、他はすべて 1/5 LD₅₀ 量を隔日3日間腹腔内投与した。

投与量は、VCR 0.6 mg/kg, vinblastine (VBL) (シオノギ製薬株式会社提供) 0.54 mg/kg, VP-16 (ブリストルマイヤーズ株式会社提供) 13 mg/kg, bleomycin (BLM) (日本化薬株式会社提供) 90 mg/kg, PEP 17 mg/kg, CDDP 3.5 mg/kg, ADM 2.7

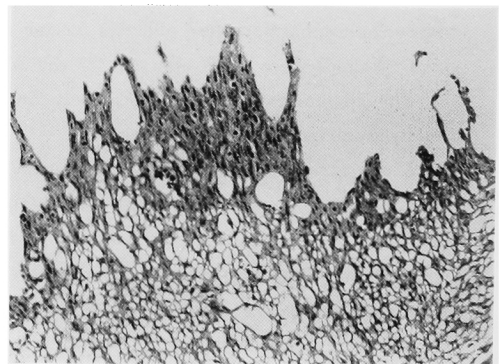


Fig. 1. The microscopic view of BBN-BT-1 strain in BALB/c heteromouse ($\times 200$). The cystic change and partly transitional cell carcinoma are seen.

Table 1. Dose and schedule in various combination chemotherapies for the young generations of BT-8 and BT-11 strains.

BT-8 strain (10th to 12th generation)	
VPM-combination	
VCR:	0.06 mg/kg, days 1 and 4.
PEP:	0.3 mg/kg, days 1~6.
MTX:	0.3 mg/kg, days 2, 3, 5 and 6.
Cis CF-combination	
CDDP:	2.5 mg/kg, days 1 and 4.
Ara-C:	3 mg/kg, days 1 and 4.
5-FU:	15 mg/kg, days 2, 3, 5 and 6.
BT-11 strain (5th to 6th generation)	
VPM-CisCF (I)	
VCR:	0.04 mg/kg, days 1 and 4.
PEP:	0.2 mg/kg, days 1~7.
MTX:	0.2 mg/kg, days 2, 3, 5 and 6.
CDDP:	2.5 mg/kg, day 8.
Ara-C:	3 mg/kg, days 8 and 13.
5-FU:	30 mg/kg, days 10~12.
VPM-CisCF (II)	
VCR:	0.06 mg/kg, days 1 and 3.
PEP:	0.3 mg/kg, days 1~4.
MTX:	0.3 mg/kg, days 2 and 3.
CDDP:	3.75 mg/kg, day 4.
Ara-C:	3 mg/kg, days 4 and 7.
5-FU:	30 mg/kg, days 5 and 6.
Cis-A-F	
CDDP:	1.25 mg/kg, days 1~5.
ADM:	3 mg/kg, day 1.
5-FU:	30 mg/kg, day 1.
Cis-CPM-A	
CDDP:	5 mg/kg, day 1.
CPM:	15 mg/kg, day 2.
ADM:	3 mg/kg, day 3.

mg/kg, CPM 80 mg/kg, MTX 20 mg/kg, 5-FU 48 mg/kg, Ara-C 100 mg/kg, Futraful (FT-207) (大鵬薬品工業株式会社提供) 160 mg/kg とした。

b. 多剤併用療法は BT-8 および BT-11 株を用いて行ない、その投与量および投与スケジュールは Table 1 に示した。

VCR, PEP, MTX および CDDP, Ara-C, 5-FU の各 3 剤からなる VPM 群, CisCF 群およびこれらの各群を組み合わせた VPM-CisCF 療法の併用療法がある。このわれわれが考案した併用療法との比較として Yagoda²⁷⁾ の CDDP+CPM+ADM 併用療法, Williams ら²⁸⁾ の CDDP+ADM+5-FU 併用療法を採用した。

c. 対照の無治療群では、体重 20 g あたり 0.1 ml の生食投与とし、治療群には体重 20 g あたり 0.1 ml の投与量となるように各濃度を調節し、併用療法の場合も総投与量が体重 20 g あたり 0.1 ml となるようにした。

BT-8 と BT-11 株の若い世代および BBN-BT-1 株での実験には、京都大学医学部泌尿器科学教室の動物施設で自家繁殖させた BALB/c 系雌 6~8 週齢のマウスを使用した。継代を経た古い世代での実験には、日本クレア工業株式会社（東京）から購入した 6~8 週齢のヌードマウス（BALB/c 系）雄を使用した。

d. 腫瘍移植は、細切・mincing のうえ移植用トラカール針にてネズミ背部皮下に移植した。移植された腫瘍が約 250~500 mm³前後に増殖した時実験を開始した。体積は近似式、 $\pi/6$ (長径-0.4) (短径-0.4) (高さ-0.2), 単位: mm で計算した。

薬剤効果の検計は、対照群に対する治療群の腫瘍増殖曲線および対照群に対する治療群の増殖率の比 (% T/C = (1-T/C) × 100, C: 対照群, T: 治療群) で評価した。50%以上の抑制率を示したものを有効とした。

結 果

1. BT-8 株での若い世代における一部薬剤の単剤

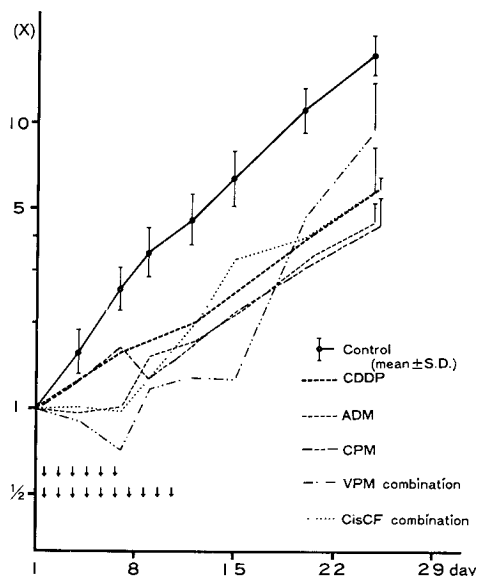


Fig. 2. The tumor growth curves in various single-drug and multi-drug chemotherapies for BT-8 strain (10th to 12th generation). Ten mice were used in the control group and three were used in each test group.

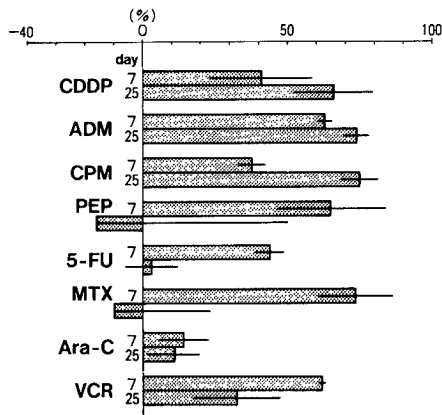


Fig. 3. The %T/C growth inhibitions in various single-drug chemotherapies for BT-8 young strain (10th to 12th generation).
: Mean \pm S.D.

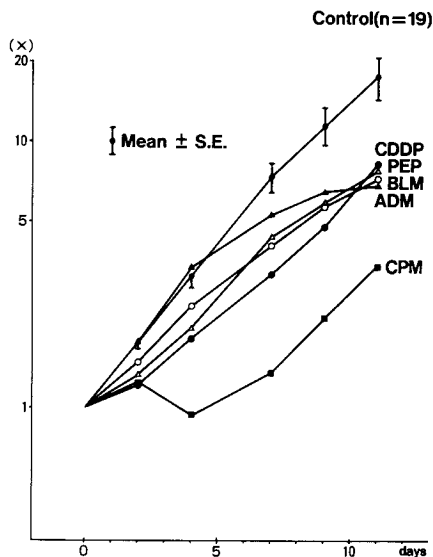


Fig. 4. The tumor growth curves in various single-drug chemotherapies for BT-8 old strain (104th to 108th generation). Five mice were used in each test group.

効果および VPM, CisCF 併用群の効果を腫瘍増殖曲線で比較したものが, Fig. 2 である。

BT-8 株10~12世代での doubling time は約 5.3 日であった。この腫瘍増殖曲線を% T/C に補正したものを Fig. 3 に示し、治療開始 7 日、25 日目で評価したものである。

CDDP, ADM, CPM が有効であった。PEP, 5-FU, MTX, VCR は一過性の抑制を認めるも、投与終了後は速やかな再増殖を認め有効ではなかった。

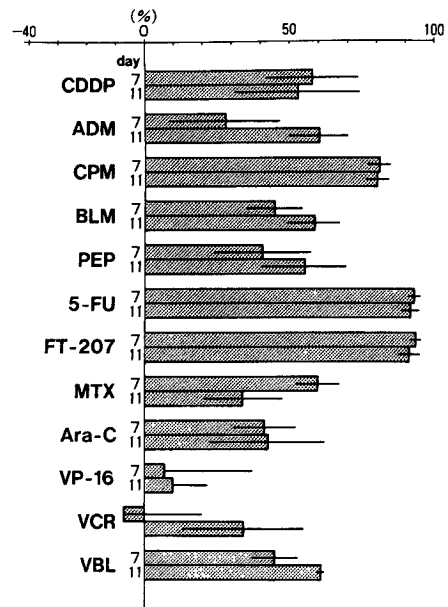


Fig. 5. The %T/C growth inhibitions in various single-drug chemotherapies for BT-8 old strain (104th to 108th generation).
Mean \pm S.D.

BT-8 株104~108世代における単剤効果を、一部の薬剤について Fig. 4 に腫瘍増殖曲線を示したが、対照群の doubling time は約2.5日と短縮していた。この腫瘍増殖曲線を 7 日目、11 日目で評価した。%T/C に補正したものを、Fig. 5 に示した。

5-FU, FT-207, CPM, CDDP, ADM, BLM, PEP, VBL で有効であった。MTX は 7 日目までは無治療群に対して有意 ($P < 0.05$) に有効であった。11 日目では速やかな再増殖を認め結果として有効ではなかった。

以上、若い世代と古い世代において、投与量がほぼ同じ場合であった薬剤については、その感受性に差を認めなかった。

2. BT-11 株における若い世代と古い世代との薬剤感受性の比較は、CDDP のみにて行ない得たが、感受性に差を認めなかった (Fig. 6, 7)。

Fig. 6 に各多剤併用療法と CDDP 単剤治療との効果を腫瘍増殖曲線で比較したものを示したが、CDDP 単独治療が最も有効であった。また、われわれの考案した VPM-CisCF 療法は、他の併用療法に比べて遜色のないものであった。対照群の doubling time は約 7 日であった。

同様に BT-11 株の 72~75 世代での各薬剤効果を腫瘍増殖曲線で Fig. 7 に示したが、CDDP が最も有

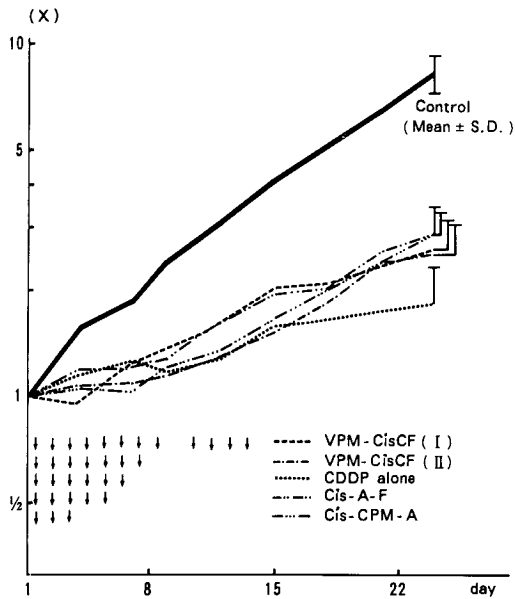


Fig. 6. The tumor growth curves in CDDP single-drug and various combination chemotherapies for BT-11 young strain (5th to 6th generation). Ten mice were used in the control group and five were used in each test group. Arrows indicate administration schedule.

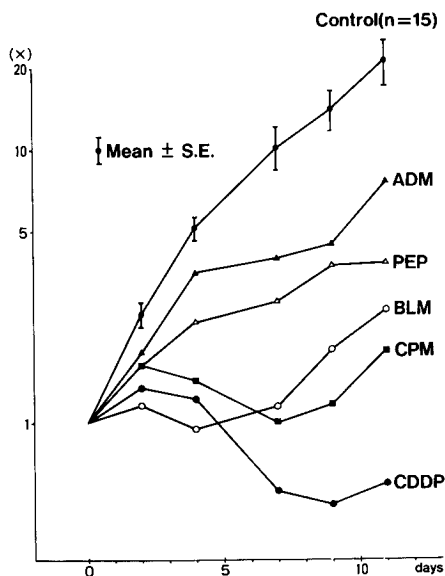


Fig. 7. The tumor growth curves in various single-drug chemotherapies for BT-11 old strain (72th to 75th generation). Five mice were used in each test group.

効であった。対照群の doubling time は約3日とBT-8株と同様、継代を経るにつれて速くなった。

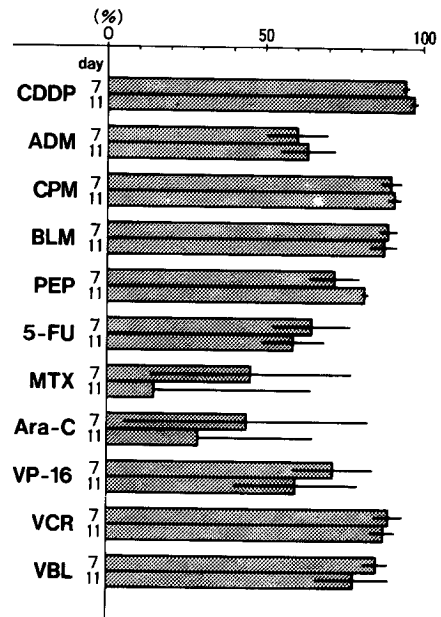


Fig. 8. The %T/C growth inhibitions in various single-drug chemotherapies for BT-11 old strain (72th to 75th generation). Five mice were used in each test group.

:Mean ± S.D.

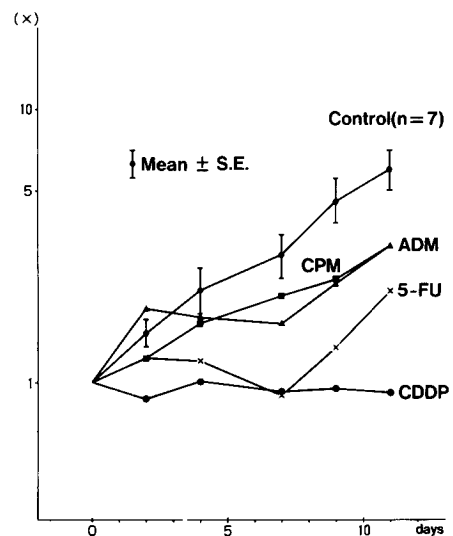


Fig. 9. The tumor growth curves in various single-drug chemotherapies for BBN-BT-1 strain.

Fig. 8 に% T/C で示した BT-11 株の72~75世代の感受性試験結果を呈示したが、CDDP, CPM, VCR, VBL, BLM, PEP, 5-FU, VP-16 の順で有効であった。この系で、vinka alkaloids 薬剤と

bleomycin系薬剤に感受性を示したことは、BT-8 株とは異なった組織型に由来すると考えられた。

3. BBN-BT-1株における結果では、CDDP、5-FU が有効であった (Fig. 9)。4. 以上の結果より、各3株に共通して有効であったものは、CDDP、5-FUである。なお、ADM の効果については腹腔内投与のためにその作用は低く評価された感がある。CPMはヒト癌株では有効であったが、マウス癌株では無効であった。

BT-8 株で 5-FU と FT-207 を比較検討したが、効果は全く同等であったので、BT-11株と BBN-BT-1 株においては 5-FU のみの実験を行なった。

症 例

ここで、われわれが考案しこの実験系で有効であると確認した VPM-Cis CF 療法を、BT-11 株のもとである68歳男性の膀胱癌症例に投与し、ヌードマウス実験系と同じく、一定の効果を認めたので症例を呈示する。

症例：68歳男性，無職

既往歴：気管支喘息

家族歴：特記すべきことなし

主訴：排尿終末時血尿，頻尿

現病歴：1979年6月より咳嗽，10月には血痰に気づく。近医受診するも異常なしとのことで放置していた。1980年5月血尿に気づく。近医にて投薬を受け軽快した。8月中旬，左頸部の発疹に気づき某医受診，左右の頸部リンパ節腫脹と胸部単純レ線写真で異常陰影を

指摘され，当院胸部研を紹介される。9月2日胸部研入院，9月4日上記主訴にて当科初診，9月16日当科へ入院となる。

9月29日 TUR 生検を行ない，移行上皮癌 grade III および扁平上皮癌の診断を得る。採取組織の一部をヌードマウスへ移植した。10月6日より VPM-Cis CF 化学療法を11月末まで計2コース行なった。3コース途中で副作用のために中止した。咳嗽，血痰，喀痰排出多，排尿痛および血尿などの症状は消失して経過良好であった。1981年2月初より呼吸困難出現し，2月10日死亡した。剖検所見では，肺野全域におよぶびまん性の転移性浸潤を認め，呼吸機能障害はこれによると考えられた。なお，化療前後に認めた肺転移巣は線維化のみで cancer cell は認めなかった。

Fig. 10 に治療前後の排泄性腎盂造影像を，Fig.11 に胸部レ線写真像を示した。

考 察

これまで膀胱癌の感受性試験として，ヌードマウス実験系を主体に検討してきたが，直接抗腫瘍効果では CDDP，5-FU，CPM，ADM などが有効であった。また，癌腫によっては vinka alkaloids，bleomycin 系薬剤に感受性を示すものがあつた。

なお，BT-8 株の実験では 5-FU 系薬剤が著効を示したのに対して，MTX が一過性の効果であったのは，近年の MTX の臨床応用の評価¹⁻³⁾ と幾分相違する結果であった。これはヒトとヌードマウスとの薬物代謝の相違によるもので，マウスの結果をそのまま

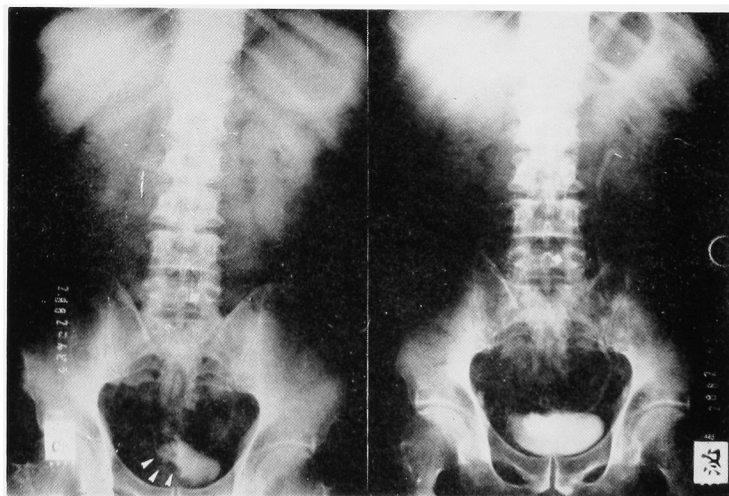


Fig. 10. The urographic views before and after the VPM-CisCF chemotherapy. The left is before the chemotherapy and the arrow heads indicate bladder cancer. The right is after the chemotherapy and shows a very shrunken bladder tumor in the cystogram.

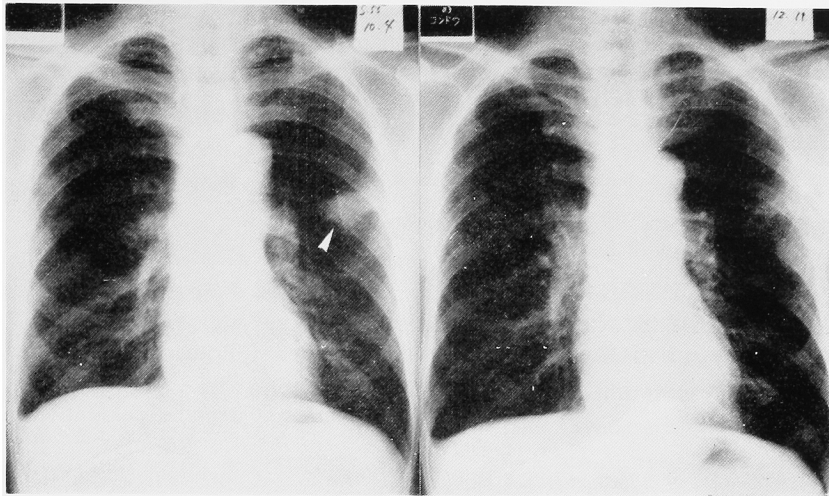


Fig. 11. The pre- and post-chemotherapeutic views of chest X-ray films. The left is before the chemotherapy and the arrow head indicates metastatic cancer. The right is after the chemotherapy and shows the fibrotic change proved at autopsy.

臨床に直結できないところである。

ちなみに、ヌードマウスでは MTX の投与量をいくらあげても、ヒトの血中濃度上昇ほどには及ばず、ある一定濃度以上にはあげ得ないとされ、その差は10倍以上とされる。今回の実験での MTX の評価は、このあたりが原因と考えられた。また、5-FU も同様に、ヌードマウスにおける最大耐容量以上を投与しなければ、ヒトの血中濃度に及ばないとされその効果は過少評価される可能性がある⁹⁾。

ヌードマウス実験系において継代を経た古い世代での実験では、その結果は若い世代のものより強調され、また、株によっては感受性に差を認める場合があるので、若い世代での実験にとどめるべきだとするものもある⁴⁻⁶⁾。われわれの実験でもその傾向を認めたが、これは概して継代を経るにつれて増殖速度が速くなるためと考えられ、その癌種の性質が根本的に変化するためのものとは考えられず⁵⁾、一般的にはおおよそのところで感受性には変化をきたさないと考える。事実、光顕レベルでの組織学的検索では、新旧世代において全く変化を認めなかった。

しかし、増殖速度が速くなることはむしろ感受性試験の結果が早くであるという利点はあるが、厳密には新旧世代における感受性試験の結果と組織学的所見に少なくとも変化のないことを確認したうえで、スクリーニングテストに供すべきと考える。

今回の実験ではヒト癌2株、ヘテロマウス癌株1株を用いて実験を行なったが、マウス癌株は自然発生させたもので免疫系を保持した担癌モデルであり、抗腫

瘍効果において免疫系を保持した担癌モデルと免疫系を保持しないものとの間に差があるかを知るためであった。しかし、結果的には両者において差はないように思われた。さらに、この3株を用いて実験を行なったもうひとつの理由は、このスクリーニング結果と臨床応用結果がよく相関するものであれば、今後、スクリーニングテストに応用していききたいとの考えからである。

Yagoda¹⁾の集計にもみられるように、今日膀胱癌に CDDP が最も有効とされ、諸家の報告によれば有効率は約30～40%である。今回の実験で3株に対して著効を認めたのは CDDP であるところより、臨床結果とよく相関するのではないかと考えられた。今後とも、この方法で検討されるべきと考えた。

従来、一般的に癌化学療法剤の感受性試験は、*in vitro* および *in vivo* において種々試みられてきたが、近年 *in vitro* 感受性試験としては、human tumor stem cell assay 法¹⁰⁾がほぼ確立された感がある。現在 primary tumor に対する感受性試験としては、これに一步を譲るかたちで *in vivo* 試験たるヌードマウス実験系がある。

事実、ヌードマウスへの背部皮下移植法では、その生着率は20～30%で、primary tumor の感受性試験に供するには不適当である。また、われわれが呈示した症例のような機会にあうのも稀なことである。通常、その生着から結果が出て臨床に応用されるまでには数ヵ月を要し、実験結果を臨床に応用しその結果の相関を云々することは不可能であった。

Table 2. Comparative characteristics of *in vivo* chemosensitivity test between nude mouse and conventional mouse in difference of transplantable localization.

	nude mouse		conventional mouse
	皮下移植法	腎被膜下移植法	腎皮膜下移植法
生着率	低い	高い	高い
方法	簡易	繁雑	繁雑
利点	経時的に増殖の観察可. および腫瘍の採取可. ○長期継代および株化可能 ○株化に成功すれば種々の応用研究可能 ○二次スクリーニングに適.		
欠点	特殊な飼育室を要する為に、維持には経済的に高価である.		○Primary tumor に対する感受性試験可 ○維持には conventional room でよく、安価である. ○免疫学的反応を考慮に入れて実験を組まねばならない. 殊に免疫抑制剤を使用する場合は、この影響が完全には否定できない. ○免疫学的反応のために、短期間での維持しかできない. ○増殖の遅い腫瘍には感受性試験は不適.
信頼性	経済的に高価である点を除けば感受性試験として最適の方法であり、腎皮膜下移植法は、primary tumor に対する感受性試験としては、最も有用である.		免疫学的反応を考慮に入れて用いれば、安価で実用的である.

1978年 Bogden ら⁴⁾は、ヌードマウス背部皮下移植法の生着率の悪さは、すべてその栄養源である血管床の乏しさからくるため、血管床の問題が解決されれば、生着率は向上すると考え腎被膜下移植法 (sub-renal capsule assay: 以下 SRC と略) を提唱した。以後この方法が改良され、ヌードマウスだけでなく conventional mouse での SRC が確立されるにおよんで、*in vivo* の系においても個々人の primary tumor に対する感受性試験が短期間のうちに行なえる道が開かれた⁶⁾。

継代株ヒト癌での感受性試験は、個々人の癌腫に対するものとしてではなく、新薬の二次的スクリーニングに適しており、また、併用療法開発の研究に向いており、本当の意味での感受性試験には普遍性がないものであった。この点においては SRC ではその生着率のよさから改良されており、今後実験結果と臨床効果との相関が検討されることで、その有用性が明らかにされるであろう⁶⁾。

ただし、conventional mouse を用いての SRC は、その免疫学的拒絶反応の問題が完全に解決されない限りは、その結果については慎重に結論を下すべきである。免疫反応が発現するのは、移植 1 週以後といわれ

ているので、1 週以内に評価すればよいとされる^{6,11)}が、組織学的には既にそれ以前に認められる場合もあり⁶⁾、また、slow growing な腫瘍系については問題の多いところで慎重を要する。免疫抑制剤投与後に移植を行ない、試験薬剤を投与して感受性試験を行なう場合については、なおさらに慎重な検討が必要である。

以上の点で、conventional mouse ではなくヌードマウスを使用した SRC では、この免疫学的バイアスを考慮しなくてよく好都合であるが、clean room など管理上また取り扱いの繁雑さならびに維持費用が割高など不利である。しかし、Edelstein ら¹²⁾も強調するように、また、ヌードマウス実験系を用いて実験を長く行ってきた立場から私見を言えば、多少の繁雑さコスト高になっても厳密な検査を行なうべきと考える。

ヌードマウス実験系および SRC の諸問題を表に示したものが Table 2 であり、今後の研究の進展とともに解決されるべきと考える。

結 語

1. ヌードマウス継代移植ヒト膀胱癌 2 株 (BT-8: 移行上皮癌, BT-11: 扁平上皮癌) および BBN 投与

による自然発生膀胱癌を背部皮下に移植可能とした BBN-BT-1 株を使用して、感受性試験を行なった。

a. CDDP および 5-FU の単剤効果は 3 株に対して効果を認めた。Futrafal は、BT-8 株での実験で 5-FU と全く同じ効果を認めたので、他株での実験でも同様と考えられ、他 2 株での実験は行なわなかった。

Adriamycin, cyclophosphamide は BT-8, BT-11 の 2 株で効果を認めた。bleomycin および peplomycin は BT-11 株においてより強い効果を認め、vinka alkaloid 系薬剤も同様の結果であった。

b. ヌードマウス実験系では、継代を経るにつれてその感受性に差を生じるとの報告もあるが、BT-8 株 (10~12 世代 vs 104~108 世代) および BT-11 株 (5~6 世代 vs 73~75 世代) に限っては、確認できた薬剤については、その感受性に差はなかった。

c. われわれが考案しヌードマウス実験系で有効と認めた多剤併用療法 VPM-Cis CF を、BT-11 株のもとである 68 歳男性、肺・リンパ節転移を有する症例に投与し、臨床と実験結果の一致をみた症例を呈示した。

d. われわれが用いた 3 株の癌種を用いて、今後とも新薬のスクリーニングまたは併用療法の研究を行なえば、臨床応用に有用であろうと考えられた。

2. 個々の primary tumor に対する感受性試験は、従来の背部皮下移植法ではなく、腎被膜下移植法が適当と考えられ、信頼性の点ではヌードマウス実験のものが最適と考えるが、取り扱いおよび費用の面で conventional mouse 実験系が優れ、適応を誤らなければ実用上は問題ないであろう。

本実験の一部は、日本化薬株式会社総合研究所の実験動物施設を使用して行なわれた。荒川昌亨、西川清広の諸兄に、また、高橋克俊室長に多大の御助力を願ったことをここに感謝する。また、現医局員の諸兄に御助力願ったことも、ここに感謝するものである。

文 献

- 1) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* 45: 1879~1888, 1980
- 2) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Gellar N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF: Preliminary results of MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. *J Urol* 133: 403~407, 1985
- 3) Meyers FJ, Palmer JM, Freiha FS, Harker G, Shortliffe LD, Hannigan J, McWhirter K and Torti FM: The fate of the bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: A Northern California Oncology Group Study. *J Urol* 134: 1118~1121, 1985
- 4) Bogden AE, Kelton DE, Cobb WR and Henry J: A rapid screening method for testing chemotherapeutic agents against human tumor xenografts. In: Houchens D. P., Ovejera A.A., eds, *Proceedings of the symposium on the use of athymic (nude) mice in cancer research*. Gustav Fischer, Inc. New York, pp. 231~250, 1978
- 5) 水野恵文・里村紀作・田中紘一・橋村孝幸・谷川允彦: ヌードマウス移植腫瘍の制癌剤感受性に関する特性. *日癌治* 20: 735~743, 1985
- 6) 井上雄弘・王 毅・多田敦彦・植野克己・小島和子・小川一誠: マウス腎被膜下移植法 (Subrenal Capsule Assay) による制癌剤感受性の検討. *癌と化療* 12: 1644~1650, 1985
- 7) Yagoda A: Phase II trials with cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of urothelial cancers. *Cancer Treat Rep* 63: 1565~1572, 1979
- 8) Williams SD, Donohue JP and Einhorn LH: Advanced bladder cancer: Therapy with cis-dichlorodiammine platinum (II), adriamycin and 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep* 63: 1573~1576, 1979
- 9) Kobayashi T, Inaba M, Tashiro T, Sakurai Y and Nomura T: An approach to improvement of clinical predictability in human tumor/nude mouse system as a screening model (I) estimation of clinically equivalent dose for nude mouse based on comparison of pharmacokinetics between human and nude mouse. 5th International Workshop on immune-deficient animals, Copenhagen, Denmark, Oct. (1985)
- 10) Hamburger AW and Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 197: 461~463, 1977

- 11) Aamdal S, Fodstad ϕ and Pihl A: Human tumor xenografts transplanted under the renal capsule of conventional mice. Growth rates and host immune response. Int J Cancer 34: 725~730, 1984
- 12) Edelstein ME, Fiebig HH, Smink T, Van

Putten LM and Schuchhardt C: Comparison between macroscopic and microscopic evaluation of tumor responsiveness using the subrenal capsule assay. Eur J Cancer Clin Oncol 19: 995~1009, 1983

(1986年3月11日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用
抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回、1管（2ml、5ml、または20ml）を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患（喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など）。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管、5ml 5管・50管、2ml 10管・100管
※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。


●内服療法には

グリキロン

錠二号

包装 1000錠、5000錠

健保適用


 合資会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7